

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

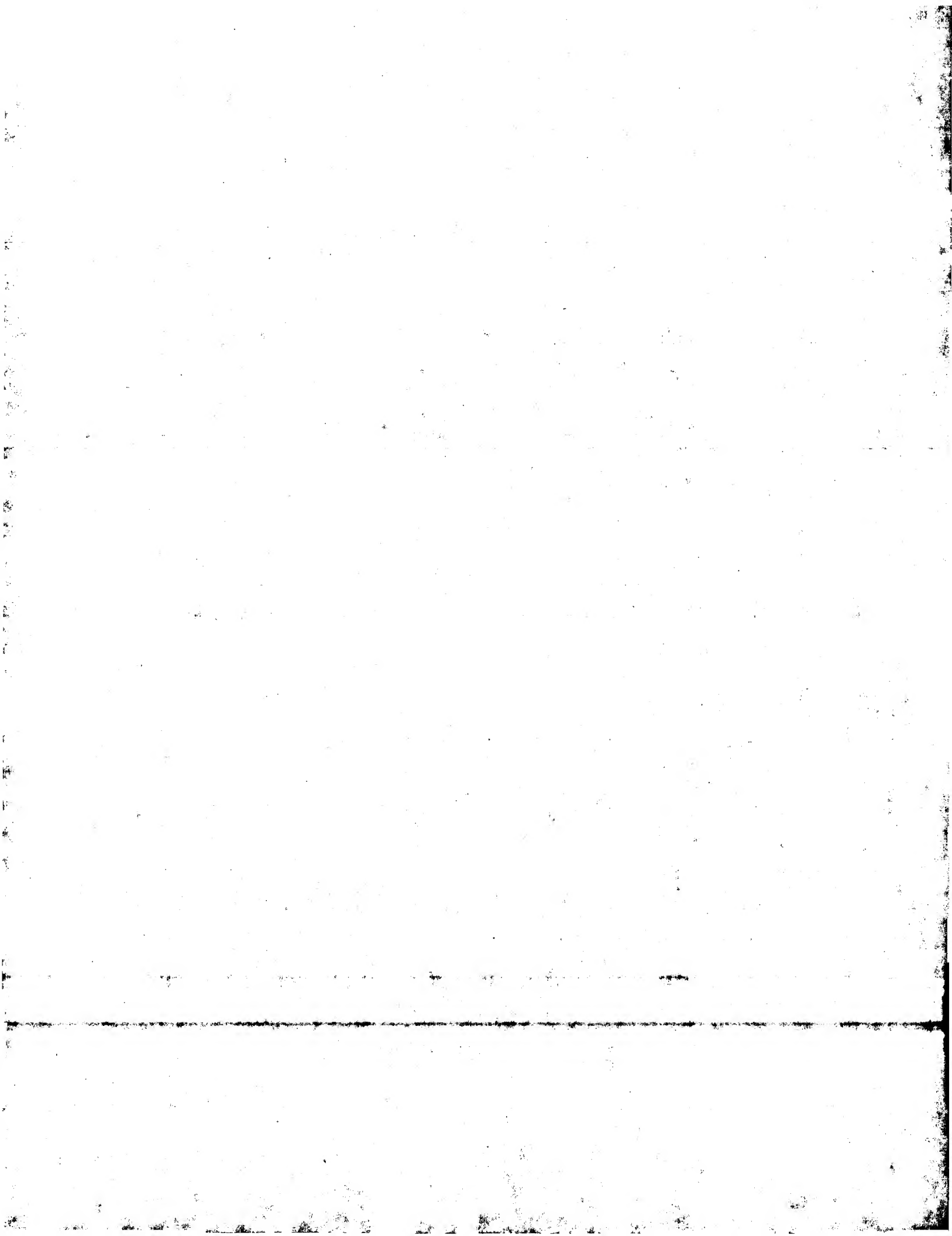
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



DIALOG(R) File 351:Derwent WPI  
(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

013086006 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 2000-257878/ 200023

XRAM Acc No: C00-078979

New heterocyclic alkanesulfonic and alkane carboxylic acid derivatives are VEGF receptor blockers useful in treatment of e.g. psoriasis, rheumatoid arthritis, stroke, tumors and endometriosis

Patent Assignee: SCHERING AG (SCHD )

Inventor: SEIDELMANN D; THIERAUCH K

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 19841985	A1	20000309	DE 1041985	A	19980903	200023 B

Priority Applications (No Type Date): DE 1041985 A 19980903

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 19841985	A1	14	C07D-277/84	

Abstract (Basic): DE 19841985 A1

NOVELTY - Heterocyclic alkanesulfonic and alkanecarboxylic acid derivatives are new.

DETAILED DESCRIPTION - The heterocyclic alkanesulfonic and alkanecarboxylic acid derivatives have formula (I):

A and B=group of formula (i)-(iv):

R1=H; 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy, 2-4C alkenyl or 2-4C alkynyl; thien-3-yl; pyrid-4-yl; or a group of formula (v);

R2=1-4C alkanesulfonic acid or 1-4C alkanecarboxylic acid;

R3 and R4=H; halo; 1-4C alkoxy or phenyl;

R5 and R6=H; halo; 1-4C alkyl; or 1-4C alkoxy;

Z'=N; O; S; =C(R7)(R8); or =N-R9;

R7 and R8=H; halo; 1-4C alkyl; or 1-4C alkoxy;

R9=1-4C alkyl;

m and n=0-6;

bonds a-d are single or double (double bonds present can be isolated or conjugated);

compounds are excluded when m=n=0 and R1=H.

ACTIVITY - Antipsoriatic; antiarthritic; antitumor; ophthalmological; vasotropic; antiinflammatory; cerebroprotective; gynecological; hemostatic.

MECHANISM OF ACTION - Vascular endothelial cell growth factor (VEGF) receptor blocker.

Tests were carried out using microtitre plates for the inhibition of the binding of 125VEGF to sVEGFR II using 2,2'-di(3-sulfopropyl)-8-ethyl-3,4,3',4'-dibenzothiacarbocyanine-ethyl pyridinium salt (I). This compound gave 50% inhibition when used in a concentration of 0.2 microm.

USE - Compounds (I) are useful for the treatment of psoriasis, rheumatoid arthritis, hemangioma, angiofibroma, diabetic retinopathy and neovascular glaucoma, vascular endothelial cell growth factor (VEGF)-induced pathological angiogenesis, VEGF-mediated vascular permeability disorders, edema, stroke, endometriosis, adenomyosis, abnormal uterine bleeding, choriocarcinoma, ectopic pregnancy and ovarian disorders. They are also useful for the inhibition of tumors and metastases.

ADVANTAGE - Vascular endothelial cell growth factor (VEGF) inhibitors known from WO 9421679 are expensive to isolate, produce, characterize and purify, are difficult to formulate and administer and have limited stability. Compounds (I) do not have these disadvantages.

pp; 14 DwgNo 0/0

Technology Focus:

TECHNOLOGY FOCUS - ORGANIC CHEMISTRY - Preparation: Compounds (I) can be prepared according to JACS 57, 547 (1935) and JACS 57, 2480 (1935).

Title Terms: NEW; HETEROCYCLE; ALKANE; CARBOXYLIC; ACID; DERIVATIVE; RECEPTOR; BLOCK; USEFUL; TREAT; PSORIASIS; RHEUMATISM; ARTHRITIS; STROKE  
Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-277/84

International Patent Class (Additional): A61K-031/425; C07D-209/60;

C07D-263/60; C07D-417/06; C07D-417/14

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-H; B14-C03; B14-C09B; B14-F02; B14-F02D1;

B14-H01; B14-L06; B14-N03; B14-N14; B14-N17C; B14-P02; B14-S04

Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* D013 D014 D016 D019 D022 D023 D029 D602 D699 D712 D799 E160 E199  
E250 E299 E400 E499 E520 E599 E600 E699 E810 E899 F013 F014 F211  
F431 G010 G012 G013 G015 G019 G100 H1 H182 H183 H2 H202 H203 H541  
H542 H543 H581 H600 H608 H609 H621 H622 H623 H641 H642 H643 H721  
H731 J011 J012 J171 J172 K431 K499 L640 L699 M1 M111 M112 M119 M123  
M126 M129 M132 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222  
M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M272 M273 M280 M281 M282  
M283 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M321 M322 M323 M331 M332 M333  
M340 M342 M343 M349 M373 M381 M383 M391 M392 M412 M512 M520 M521  
M530 M531 M532 M533 M540 M710 M904 M905 P420 P421 P423 P528 P622  
P633 P922 P943 0015-59603-T 0015-59603-N 02679 02682 02683 02709  
02711 02712 02785 02788 02921 02928 02933  
\*02\* D013 D014 D016 D019 D022 D023 D029 D602 D699 D712 D799 E160 E199  
E250 E299 E400 E499 E520 E599 E600 E699 E810 E899 F013 F014 F211  
F431 G010 G012 G013 G015 G019 G100 H1 H182 H183 H2 H202 H203 H541  
H542 H543 H581 H600 H608 H609 H621 H622 H623 H641 H642 H643 H721  
H731 J011 J012 J171 J172 K431 K499 L640 L699 M111 M112 M119 M123  
M126 M129 M132 M135 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221  
M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M272 M273 M280 M281  
M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M321 M322 M323 M331 M332  
M333 M340 M342 M343 M349 M373 M381 M383 M391 M392 M412 M512 M520  
M521 M530 M531 M532 M533 M540 M710 M904 M905 P420 P421 P423 P528  
P622 P633 P922 P943 0015-59602-T 0015-59602-N 02679 02682 02683  
02709 02711 02712 02785 02788 02921 02928 02933  
\*03\* D013 D014 D016 D019 D022 D023 D029 D602 D699 D712 D799 E160 E199  
E250 E299 E400 E499 E520 E599 E600 E699 E810 E899 F013 F014 F211  
F431 G010 G012 G013 G015 G019 G100 H1 H182 H183 H2 H202 H203 H541  
H542 H543 H581 H600 H608 H609 H621 H622 H623 H641 H642 H643 H721  
H731 J011 J012 J171 J172 K431 K499 L640 L699 M111 M112 M119 M123  
M126 M129 M132 M135 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221  
M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M272 M273 M280 M281  
M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M321 M322 M323 M331 M332  
M333 M340 M342 M343 M349 M373 M381 M383 M391 M392 M412 M512 M520  
M521 M530 M531 M532 M533 M540 M710 M904 M905 P420 P421 P423 P528  
P622 P633 P922 P943 0015-59601-T 0015-59601-N 02679 02682 02683  
02709 02711 02712 02785 02788 02921 02928 02933  
\*04\* D013 D014 D016 D019 D022 D023 D029 D602 D699 D712 D799 E160 E199  
E250 E299 E400 E499 E520 E599 E600 E699 E810 E899 F013 F014 F211  
F431 G010 G012 G013 G015 G019 G100 H1 H182 H183 H2 H202 H203 H541  
H542 H543 H581 H600 H608 H609 H621 H622 H623 H641 H642 H643 H720  
H721 H731 J011 J012 J171 J172 K431 K499 L640 L699 M1 M111 M112 M119  
M123 M126 M129 M132 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221  
M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M272 M273 M280 M281  
M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M321 M322 M323 M331 M332  
M333 M340 M342 M343 M344 M349 M373 M381 M383 M391 M392 M412 M512  
M520 M521 M530 M531 M532 M533 M540 M710 M904 M905 P420 P421 P423  
P528 P622 P633 P922 P943 0015-59605-T 0015-59605-N 02679 02682 02683  
02709 02711 02712 02785 02788 02921 02928 02933  
\*05\* D013 D014 D016 D019 D022 D023 D029 D602 D699 D712 D799 E160 E199  
E250 E299 E400 E499 E520 E599 E600 E699 E810 E899 F013 F014 F211  
F431 G010 G012 G013 G015 G019 G100 H1 H182 H183 H2 H202 H203 H541  
H542 H543 H581 H600 H608 H609 H621 H622 H623 H641 H642 H643 H721  
H722 H731 J011 J012 J171 J172 K431 K499 L640 L699 M1 M111 M112 M119  
M123 M126 M129 M132 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221  
M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M272 M273 M280 M281  
M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M321 M322 M323 M331 M332  
M333 M340 M342 M343 M344 M349 M373 M381 M383 M391 M392 M412 M512  
M520 M521 M530 M531 M532 M533 M540 M710 M904 M905 P420 P421 P423  
P528 P622 P633 P922 P943 0015-59604-T 0015-59604-N 02679 02682 02683  
02709 02711 02712 02785 02788 02921 02928 02933  
\*06\* D013 D014 D016 D019 D022 D023 D029 D602 D699 D712 D799 E160 E199  
E250 E299 E400 E499 E520 E599 E600 E699 E810 E899 F013 F014 F211

F431 G010 G012 G013 G015 G019 G100 H1 H182 H183 H2 H202 H203 H541  
H542 H543 H581 H600 H608 H609 H621 H622 H623 H641 H642 H643 H7 H720  
H721 H731 J011 J012 J171 J172 K431 K499 L640 L699 M111 M112 M119  
M123 M126 M129 M132 M135 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220  
M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M272 M273 M280  
M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M321 M322 M323 M331  
M332 M333 M340 M342 M343 M344 M349 M373 M381 M383 M391 M392 M412  
M512 M520 M521 M530 M531 M532 M533 M540 M710 M904 M905 P420 P421  
P423 P528 P622 P633 P922 P943 0015-59607-T 0015-59607-N 02679 02682  
02683 02709 02711 02712 02785 02788 02921 02928 02933

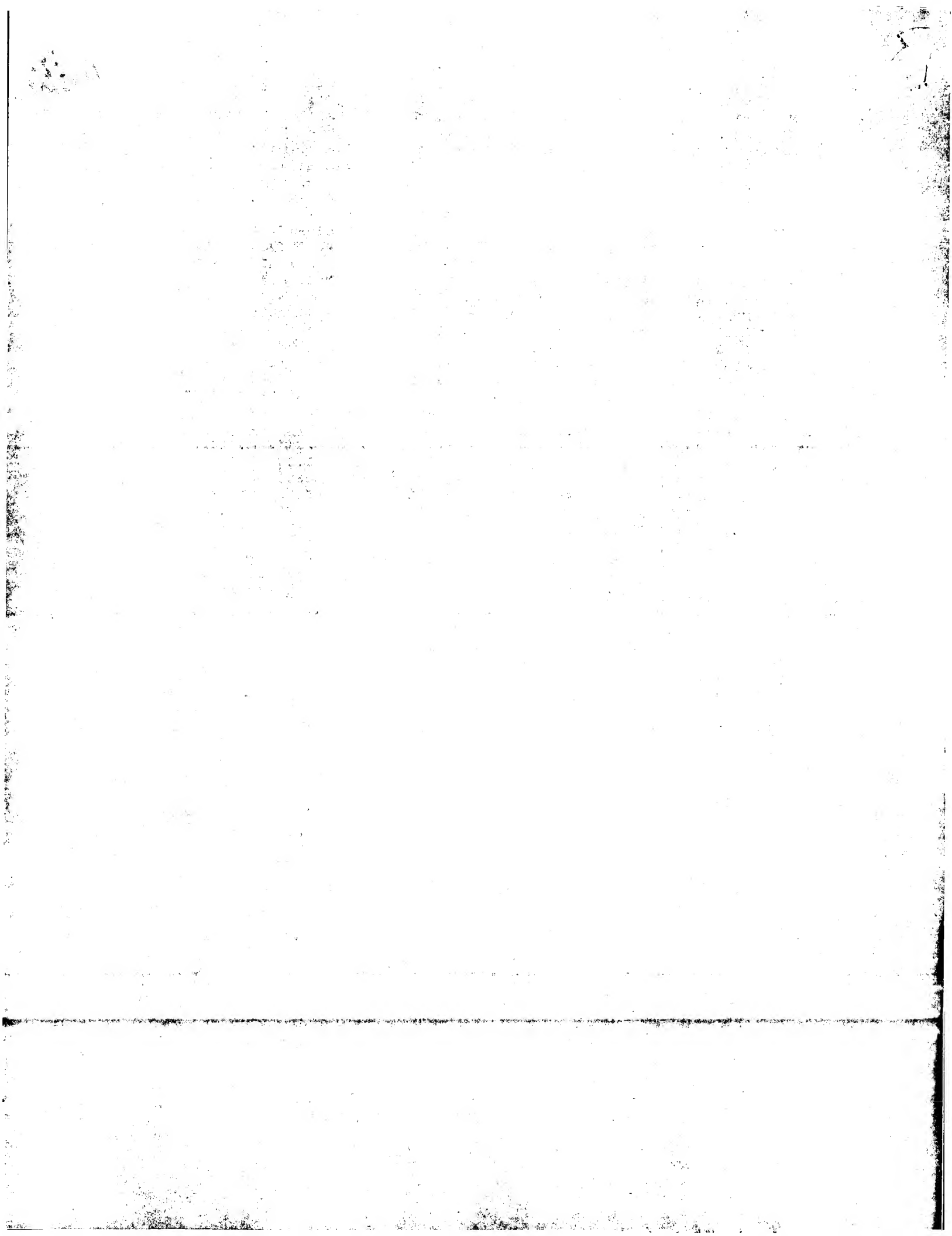
\*07\* D013 D014 D016 D019 D022 D023 D029 D602 D699 D712 D799 E160 E199  
E250 E299 E400 E499 E520 E599 E600 E699 E810 E899 F013 F014 F211  
F431 G010 G012 G013 G015 G019 G100 H1 H182 H183 H2 H202 H203 H541  
H542 H543 H581 H600 H608 H609 H621 H622 H623 H641 H642 H643 H720  
H721 H722 H731 J011 J012 J171 J172 K431 K499 L640 L699 M111 M112  
M119 M123 M126 M129 M132 M135 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216  
M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M272 M273  
M280 M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M321 M322 M323  
M331 M332 M333 M340 M342 M343 M344 M349 M373 M381 M383 M391 M392  
M412 M512 M520 M521 M530 M531 M532 M533 M540 M710 M904 M905 P420  
P421 P423 P528 P622 P633 P922 P943 0015-59606-T 0015-59606-N 02679  
02682 02683 02709 02711 02712 02785 02788 02921 02928 02933

Ring Index Numbers: ; 02679; 02682; 02683; 02709; 02711; 02712; 02785;  
02788; 02921; 02928; 02933; 02679; 02682; 02683; 02709; 02711; 02712;  
02785; 02788; 02921; 02928; 02933; 02679; 02682; 02683; 02709; 02711;  
02712; 02785; 02788; 02921; 02928; 02933; 02679; 02682; 02683; 02709;  
02711; 02712; 02785; 02788; 02921; 02928; 02933; 02679; 02682; 02683;  
02709; 02711; 02712; 02785; 02788; 02921; 02928; 02933; 02679; 02682;  
02683; 02709; 02711; 02712; 02785; 02788; 02921; 02928; 02933; 02679;  
02682; 02683; 02709; 02711; 02712; 02785; 02788; 02921; 02928; 02933

Generic Compound Numbers: 0015-59603-T; 0015-59603-N; 0015-59602-T;  
0015-59602-N; 0015-59601-T; 0015-59601-N; 0015-59605-T; 0015-59605-N;  
0015-59604-T; 0015-59604-N; 0015-59607-T; 0015-59607-N; 0015-59606-T;  
0015-59606-N

Key Word Indexing Terms:

\*01\* 0015-59603-CL, NEW 0015-59602-CL, NEW 0015-59601-CL, NEW  
0015-59605-CL, NEW 0015-59604-CL, NEW 0015-59607-CL, NEW  
0015-59606-CL, NEW





①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ Off nl gungsschrift  
⑩ DE 198 41 985 A 1

⑦① Aktenzeichen: 198 41 985.6  
⑦② Anmeldetag: 3. 9. 1998  
⑦③ Offenlegungstag: 9. 3. 2000

⑤① Int. Cl.<sup>7</sup>:  
C 07 D 277/84  
C 07 D 263/60  
C 07 D 209/60  
C 07 D 417/06  
C 07 D 417/14  
A 61 K 31/425

DE 198 41 985 A 1

⑦① Anmelder:  
Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑦② Erfinder:  
Thierauch, Karl-Heinz, Dr., 14169 Berlin, DE;  
Seidelmann, Dieter, Dr., 12159 Berlin, DE

⑤⑤ Entgegenhaltungen:

DE 29 19 447 A1  
DE 28 22 524 A1  
DE 26 13 377 A1  
DE 25 33 441 A1  
DE 23 03 204 A  
DE 21 24 420 A  
US 42 25 666  
EP 8 38 719 A2  
EP 2 86 252 A2  
EP 55 428 A1

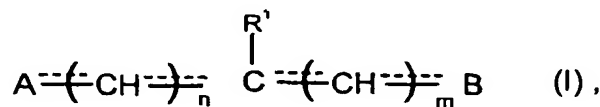
J.Med.Chem. 40(1997)3151-3160;  
J.Prakt.Chem. 331(1989)859-862;  
Chem.Pharm.Bull. 30(1982)3106-3120;  
Chem.Abstr.129(1998)316232;  
Chem.Abstr.127(1997)288162r;  
Chem.Abstr.126(1997)222469u;  
Chem.Abstr.126(1997)209137q;  
Chem.Abstr.121(1994)157644c;  
Chem.Abstr.96(1982)158568h;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Dialkylsulfonsäure- und Dialkylcarbonsäure-Derivate

⑤⑦ Es werden Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

A, B, R<sup>1</sup>, \_\_\_\_\_,

n und m die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von verschiedenen Erkrankungen beschrieben.

DE 198 41 985 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft Dialkylsulfonsäure und Dialkylcarbonsäure substituierte Alkene mit VEGF-Rezeptor-Blocker-Eigenschaften und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von verschiedenen Erkrankungen.

Persistente Angiogenese kann die Ursache für verschiedene Erkrankungen wie Psoriasis, Rheumatoide Arthritis, Hä-mangioma, Angiofibroma, Diabetische Retinopathie und Neovaskuläres Glaukom sein oder zu einer Verschlimmerung dieser Erkrankungen führen. Ein Inhibitor mit VEGF-Rezeptor-Blocker-Eigenschaften kann zur Behandlung derartiger Erkrankungen und anderer VEGF-induzierter pathologischer Angiogenese und vaskularer permeabler Bedingungen, wie Tumor-Vaskularisierung, verwendet werden.

Es ist bekannt, daß durch lösliche Rezeptoren und Antikörper gegen VEGF das Wachstum von Tumoren gehemmt werden kann.

In der WO 94/21679 sind vaskuläre endotheliale Zellwachstumsfaktor(VEGF)-Inhibitoren beschrieben, die natürlichen Ursprungs sind oder rekombinant hergestellte lösliche Formen darstellen. Es wird ferner beschrieben, daß die löslichen Formen des Rezeptors an den Wachstumsfaktor mit hoher Affinität binden und nicht zu Signaltransduktionen führen. Derartige lösliche Formen des Rezeptors binden VEGF und inhibieren seine Funktion.

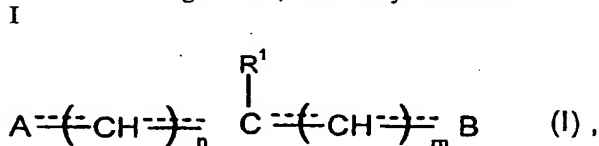
Nachteilig an den bekannten Inhibitoren ist, daß diese aus hochmolekularen Peptiden bestehen, deren Isolierung bzw. Herstellung, Charakterisierung und Reinigung mit großem Arbeitsaufwand verbunden ist. Ferner lassen sich derartige hochmolekulare Verbindungen in der Regel nicht ohne Probleme zu Medikamenten formulieren und anschließend als Medikament applizieren. Ferner ist die Haltbarkeit derartiger Präparate geringer als bei niedermolekularen Verbindungen.

Aus der DE 29 09 190 sind Monomethincyanine bekannt, die als photographisches Aufzeichnungsmaterial Verwendung finden. Über eine Anwendung derartiger Verbindungen in der Medizin wird nichts beschrieben.

Aus der japanischen Patentanmeldung JP 97227378 sind Verbindungen bekannt, die als Mittel zur Behandlung von Krebs und Tumoren eingesetzt werden können. Über deren Wirkung als VEGF-Rezeptorblocker ist nichts beschrieben.

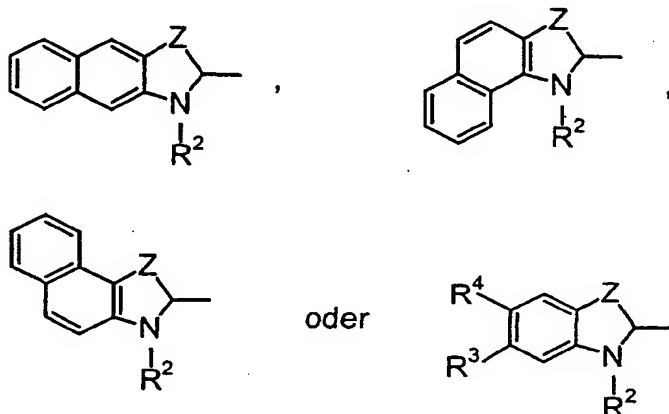
Es wäre deshalb wünschenswert, neue und gut wirksame Verbindungen mit VEGF-Rezeptor-Blocker-Eigenschaften bereitzustellen, die zur Behandlung der oben genannten Erkrankungen eingesetzt werden können.

Es wurde nun gefunden, daß Dialkylsulfonsäure und Dialkylcarbonsäure substituierte Alkene der allgemeinen Formel



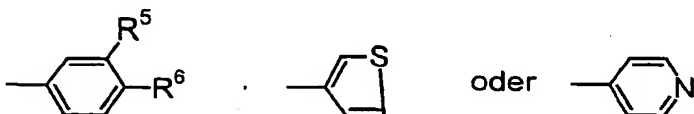
in der

A und B gleichzeitig oder unabhängig voneinander jeweils eine der Gruppen



oder

R<sup>1</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynyl oder die Gruppe



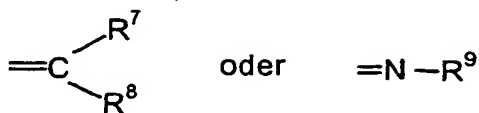
R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonsäure oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylcarbonsäure,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder Phenyl,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Halogen oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy,

Z = N, O, S oder die Gruppe





$\text{R}^7$  und  $\text{R}^8$  Wasserstoff,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkoxy oder Halogen,

$\text{R}^9$   $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkyl,

$\equiv$  für eine Einfach- oder Doppelbindung steht, die isoliert oder konjugiert sein kann

und

n und m unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen, mit Ausnahme der Verbindungen, in denen n und m = 0 sind und für Wasserstoff steht,

bedeuten, eine VEGF-Rezeptor-Blocker-Eigenschaft aufweisen.

Der Begriff "Alkyl" bedeutet, daß die Kohlenstoffkette geradlinig ist oder verzweigt sein kann.

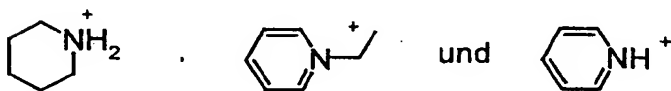
Der Begriff "Alkenyl" bedeutet, daß die Kohlenstoffkette ein- oder mehrfach durch Doppelbindungen unterbrochen sein kann.

Der Begriff "Alkynyl" bedeutet, daß die Kohlenstoffkette ein- oder mehrfach durch Dreifachbindungen unterbrochen sein kann.

Anstelle der freien Basen lassen sich auch deren Hydrogensalze mit anorganischen oder organischen Säuren wie z. B. Hydrohalogenide, Hydrogensulfate, p-Toluolsulfonate, Perfluorbutyrate etc. verwenden. Anstelle der freien Sulfonsäuren lassen sich auch deren Alkali- oder Erdalkalisalze, wie Li, Na, K, Rb, Cs, Ca und Mg oder Ammoniumsalze, einschließlich primärer und sekundärer organischer Basen verwenden.

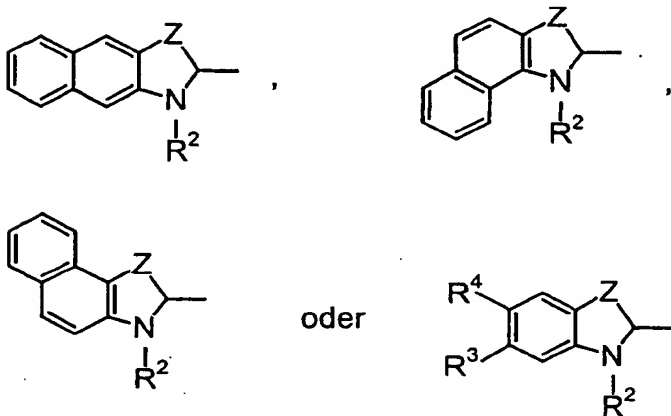
Anstelle der freien Carbonsäuren lassen sich auch Halogene wie  $\text{F}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$  und  $\text{I}^-$  verwenden.

Bevorzugte Kationen sind z. B.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{HN}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ ,  $\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_4$ ,

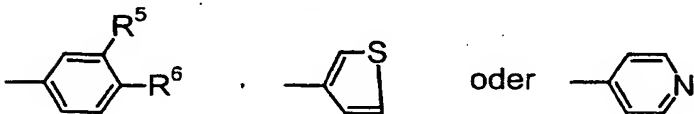


Der Begriff Halogen steht für Fluor (F), Chlor (Cl), Brom (Br) und Iod (I).

Bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A und B gleichzeitig oder unabhängig voneinander jeweils eine der Gruppen



$\text{R}^1$  Wasserstoff,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl oder die Gruppe

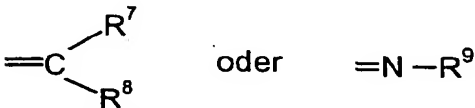


$\text{R}^2$   $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkylsulfonsäure oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkylcarbonsäure,

$\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Chlor, Methoxy oder Phenyl,

$\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Brom,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl oder Methoxy

Z = N, O, S oder die Gruppe



$\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  und Methyl oder Ethyl,

== für eine Einfach- oder Doppelbindung steht, die isoliert oder konjugiert sein kann und

n und m unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3 oder 4 stehen, mit Ausnahme der Verbindungen, in denen n und m = 0 sind und für Wasserstoff steht, bedeuten.

- 5 Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R^1$ – $R^9$ , A, B, Z und == die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und n und m unabhängig voneinander für 0 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und für Wasserstoff stehen, als pharmazeutischen Wirkstoff.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen kommen als pharmazeutische Wirkstoffe zur Anwendung und können alleine oder in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die ein oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I enthält, zusammen mit pharmazeutisch geeigneten Lösungen und Trägern appliziert werden.

- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine, als Gemisch oder als Zusammensetzung gemeinsam mit pharmazeutisch geeigneten Lösungen und Trägern enteral, parenteral, intravenös, subkutan, oral oder transdermal appliziert werden.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen und deren Zusammensetzungen und Gemische können zur Herstellung eines 15 Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen wie Psoriasis, Rheumatoider Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Diabetischer Retinopathie und Neovaskularem Glaukom und anderer VEGF-induzierter pathologischer Angiogenese, VEGF-bedingter Gefäßpermeabilisierung, Ödemen, Schlaganfall und vaskularer permeabler Bedingungen, wie Tumor-Vaskularisierung, verwendet werden.

- Insbesondere können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Hemmung des 20 Wachstums von Tumoren und Metastasen verwendet werden.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen, deren Zusammensetzungen und Gemische, können auch zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen mit angiogenem Hintergrund wie Endometriose, Adenomyosis, Dysfunktionale Blutung des Uterus, Choriocarcinoma, Ektopische Schwangerschaft und Erkrankungen des Ovars verwendet werden.

- 25 Die pharmazeutischen Wirkstoffe in ihrer Zusammensetzung bzw. ihren Gemischen sowie deren Verwendungen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

- Geeignete Zusammensetzungen können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden, wobei alle für eine Formulierung der Verbindungen der allgemeinen Formel I in der Pharmazie verwendbaren Lösungen, Träger und Zusatzstoffe zum Einsatz kommen können (Remington's Pharmaceutical Science, 15<sup>th</sup> Ed. Mack Publishing Company, East 30 Pennsylvania, 1980).

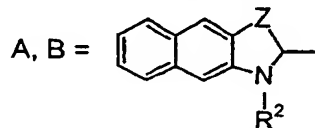
Für den therapeutischen Einsatz kommen verschiedene Dosen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Frage. So hängt die applizierbare Dosis von der jeweiligen Verbindung, dem Individuum, der Applikationsart (enteral, parenteral, intravenös, subkutan, oral, transdermal) und von der Schwere der zu behandelnden Krankheit ab.

- Das nachfolgende Beispiel erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne diese auf dieses Beispiel einzuschränken.

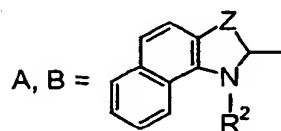
#### Beispiel 1

- 750 mg 2-Methyl-1-(3-sulfopropyl)naphtho(1,2-D)thiazoliumbetain werden mit 0,93 ml Triethoxyorthopropionat in 40 5 ml p.A. Pyridin versetzt. Dieses Reaktionsgemisch wird 4 Stunden unter Rühren auf 135°C Ölbadtemperatur gehalten. Nach dem Abkühlen werden die ausgefallenen dunkelgrünen Kristalle abgesaugt und mit wenig Pyridin nachgewaschen. Man erhält nach Umkristallisation aus Methanol 33,8% 2,2'-Di(3-sulfopropyl)-8-ethyl-3,4,3',4'-dibenzothiacarbocyanin-ethyl-pyridiniumsalz. Schmelzpunkt: 201–202°C.

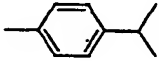
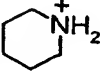
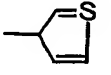
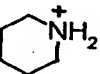
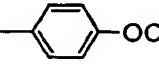
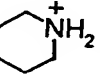
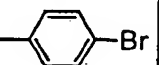
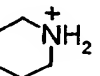
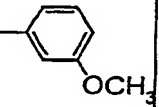
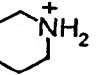
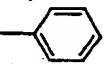
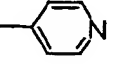
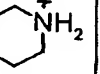
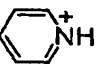
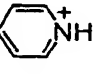
- 45 In analoger und nach literaturbekannter (Brooker and White, JACS 57, 547, (1935 und 57, 2480 (1993)) Verfahrensweise werden auch folgende Verbindungen hergestellt.



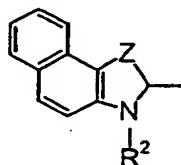
Bsp. Nr.	$R^1$	$R^2$	Z	$\text{--}(\text{--CH--})\text{--}_n$	$\text{--}(\text{--CH--})\text{--}_m$	Anion/Kation	Sm p °C
60 8	H	$\text{--C}_4\text{H}_8\text{SO}_3^-$	O	$\text{--CH=}$	$\text{--CH=}$		



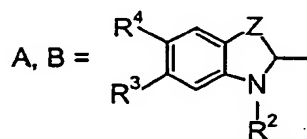
Bsp. Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	$\text{--}(\text{CH})\text{--}_n$	$\text{--}(\text{CH})\text{--}_m$	Anion/ Kation	Smp °C
5	H	$\text{--C}_3\text{H}_6\text{SO}_3^-$	S	$\text{--CH=}$	$\text{--CH=}$	$\text{Na}^+$	
6	H	$\text{--C}_3\text{H}_6\text{SO}_3^-$	S	$\text{--CH=CH--CH=}$	$\text{--CH=CH--CH=}$	$\text{Na}^+$	
10	$\text{--CH}_3$	$\text{--C}_3\text{H}_6\text{SO}_3^-$	S	$\text{--CH=}$	$\text{--CH=}$	$\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)_3^+$	

Bsp. Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	$\text{--}(\text{CH}=\text{)}_n$	$\text{--}(\text{CH}=\text{)}_m$	Anion/Kation	Smp °C
19		$\text{-C}_3\text{H}_8\text{SO}_3^-$	S	$\text{-CH=}$	$\text{-CH=}$		265-67
20		$\text{-C}_3\text{H}_8\text{SO}_3^-$	S	$\text{-CH=}$	$\text{-CH=}$		215
21		$\text{-C}_3\text{H}_8\text{SO}_3^-$	S	$\text{-CH=}$	$\text{-CH=}$		267-68
22		$\text{-C}_3\text{H}_8\text{SO}_3^-$	S	$\text{-CH=}$	$\text{-CH=}$		269-70
23		$\text{-C}_3\text{H}_8\text{SO}_3^-$	S	$\text{-CH=}$	$\text{-CH=}$		268-69
24		$\text{-C}_3\text{H}_8\text{SO}_3^-$	S	$\text{-CH=}$	$\text{-CH=}$	$\text{H}^+$	270-71
25		$\text{-C}_3\text{H}_8\text{SO}_3^-$	S	$\text{-CH=}$	$\text{-CH=}$		254-56
26	H	$\text{-C}_3\text{H}_8\text{SO}_3^-$	S	$\text{-CH=}$	$\text{-CH=}$		300
27	H	$\text{-C}_4\text{H}_8\text{SO}_3^-$	S	$\text{-CH=}$	$\text{-CH=}$		280

A, B =

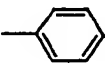


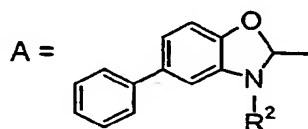
Beispiel Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Z	$\text{--}(\text{CH--})_n\text{--}$	$\text{--}(\text{CH--})_m\text{--}$	Anion/ Kation	Smp °C
4	H	$\text{-C}_3\text{H}_6\text{SO}_3^-$	S	$\text{-CH=CH-}$	$\text{-CH=CH-}$	$\text{HN}(\text{C}_2\text{H}_5)_3^+$	
15	H	$\text{-C}_4\text{H}_8\text{SO}_3^-$	$\text{=C(CH}_3)_2$	$\text{-CH=}$	$\text{-CH=}$	$\text{K}^+$	



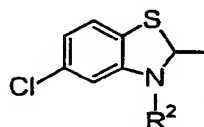
Bsp. Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Z	$\text{--}(\text{CH--})_n\text{--}$	$\text{--}(\text{CH--})_m\text{--}$	Anion/ Kation	Smp °C
2	H	$\text{-C}_3\text{H}_6\text{SO}_3^-$	Cl	H	O	$\text{-CH=}$	$\text{-CH=}$	$\text{Na}^+$	
3	H	$\text{-C}_2\text{H}_5\text{COOH}$	H	H	S	$\text{-CH=CH-CH=}$	$\text{-CH=CH-CH=}$	$\text{Br}^-$	
7	H	$\text{-C}_3\text{H}_6\text{SO}_3^-$	$\text{-OCH}_3$	H	S	$\text{-CH=}$	$\text{-CH=}$	$\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)_3^+$	
9	H	$\text{-C}_3\text{H}_6\text{SO}_3^-$	Cl	H	S	-	-	$\text{Na}^+$	

# DE 198 41 985 A 1

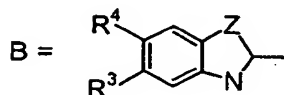
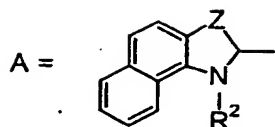
Bsp. Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Z	$\text{--}(\text{CH})\text{--}_n$	$\text{--}(\text{CH})\text{--}_m$	Anion/Kation	Smp °C
11	H	$\text{--C}_4\text{H}_8\text{SO}_3^-$	Cl	H	S	-CH=	-CH=	<sup>+</sup> NH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	
13	H	$\text{--C}_3\text{H}_6\text{SO}_3^-$	H	H	S	-CH=	-CH=	<sup>+</sup> NH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	
14	H	$\text{--C}_3\text{H}_6\text{SO}_3^-$	Cl	Cl	=N- C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH=	-CH=	Na <sup>+</sup>	
16	-CH <sub>3</sub>	$\text{--C}_3\text{H}_6\text{SO}_3^-$	Cl	H	S	-CH=	-CH=	<sup>+</sup> NH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	
17	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$\text{--C}_3\text{H}_6\text{SO}_3^-$		H	O	-CH=	-CH=	<sup>+</sup> NH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	
18	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$\text{--C}_4\text{H}_8\text{SO}_3^-$	Cl	H	O	-CH=	-CH=	<sup>+</sup> NH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	



B =



Beispiel Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	$\text{--}(\text{CH})\text{--}_n$	$\text{--}(\text{CH})\text{--}_m$	Anion/Kation	Smp °C
12	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$\text{--C}_3\text{H}_6\text{SO}_3^-$	-CH=	-CH=	<sup>+</sup> NH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	



Bsp. Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Z	$\text{--}(\text{CH})\text{--}_n$	$\text{--}(\text{CH})\text{--}_m$	Anion/ Kation	Smp °C
28	H	$\text{--C}_3\text{H}_6\text{SO}_3^-$	Cl	H	S	-	-	<sup>+</sup> HN(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	
29	H	$\text{--C}_3\text{H}_6\text{SO}_3^-$	Cl	H	S	-	-	<sup>+</sup> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>4</sub>	
30	H	$\text{--C}_3\text{H}_6\text{SO}_3^-$	Cl	H	O	-	-	<sup>+</sup> HN(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	315 (Zers.)

Die nachfolgenden Beispiele zeigen die erfindungsgemäße Anwendung der Verbindungen ohne diese auf die Beispiele einzuschränken.

#### Anwendungsbeispiel 1

##### Hemmung der <sup>125</sup>VEGF-Bindung an sVEGFR II

##### Beschichten der Mikrotiterplatten

Man schüttelt Mikrotiterplatten mit 50 µl einer VEGFR II-Lösung (0,4 µg/ml), die durch Infektion mit Baculoviren aus Überständen von SF-9-Zellen gewonnen wurden. Danach wird weitere 30 min durch Zugabe von 4% BSA-Lösung in PBS-Puffer blockiert. Die Lösung wird entfernt und die Kavitäten werden mit 0,1% BSA in PBS-Puffer gewaschen.

##### Verdrängung

10 µl der erfindungsgemäßen Verbindungen oder nicht markiertes VEGF in PBS/ 0,1% BSA und danach 40 µl <sup>125</sup>VEGF in PBS/ BSA (ca. 15000 cpm oder 300–600 pM) werden auf die Mikrotiterplatten gegeben. Man inkubiert bei Raumtemperatur unter Schütteln für 60 min. entfernt die Radioaktivität, wäscht innerhalb von 10 Sekunden 3mal mit 0,1% BSA in PBS-Puffer, fügt 100 µl 0,5% SDS-Lösung hinzu und schüttelt 30 min. 80 µl der Lösung werden im γ-Zähler gemessen.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle I dargestellt.

#### Anwendungsbeispiel 2

##### Rezeptor Autophosphorylierung (VEGFR II-ELISA)

$1 \times 10^5$  PAEC-VEGFR-II/ Well wurden in 6-Well-Platten 72 Stunden lang ohne Mediumwechsel zum Zusammenwachsen kultiviert. Nach 1 Stunde bei 4°C wurden die Zellen für eine weitere Stunde mit und ohne rekombinantem VEGF<sub>165</sub> (50 ng/ml) bei 4°C stimuliert, mit PBS-Puffer, enthaltend 0,1 mM Na-Ortho-Vanadat, gewaschen und anschließend in 300 µl/ Well-Lyse-Puffer lysiert. Nach der Zentrifugation bei 13000 rpm für 15 Minuten bei 4°C wurde der klare Überstand in 96-Well-Fluorplatten, beschichtet mit Mab 2-10-1 (500 ng/ Well) überführt. Nach einstündiger Inkubation bei Raumtemperatur wurden die Platten gewaschen und gebundenes Tyrosin-phosphoryliertes VEGFR-II wurde mit biotinyliertem anti-Phosphotyrosin Mab (PY-20, Transduction Labs) in Kombination mit Peroxidase-Streptavidin und BM-Chemilumineszenz-Substrat gemessen.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle I dargestellt.

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in der folgenden Tabelle I aufgeführt. In der Tabelle I steht µM für die Substratkonzentrationen, die die <sup>125</sup>VEGF-Bindung am Rezeptor zu 50% hemmen.

Tabelle I

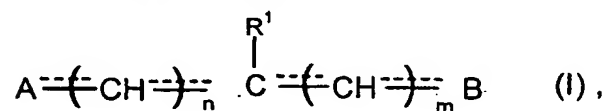
Beispiel	sVEGFR II-Bindung (Beispiel 1) $\mu\text{M}$	VEGFR II-Aut phosphorylierung (Beispiel 2) $\mu\text{M}$
1	0,2	2
2	10	-
3	10	-
4	0,3	-
5	2	0,6
6	3	6
7	0,5	-
8	10	-
9	1	3
10	30	-
11	0,5	4
12	0,3	8
13	2	-
14	1	4
15	2	5
16	2	2
17	0,3	2
18	30	-
19	0,3	1
20	30	-
21	2	1
22	10	-



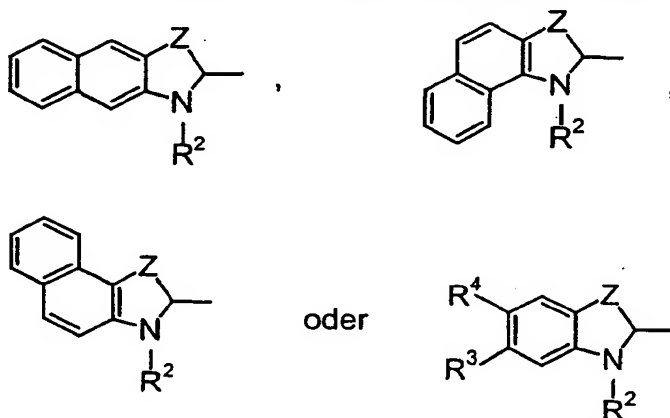
Beispiel	sVEGFR II-Bindung (Beispiel 1) $\mu\text{M}$	VEGFR II-Autophosphorylierung (Beispiel 2) $\mu\text{M}$
23	1	-
24	3	2
25	0,5	2
26	1	2
27	0,2	10
28	-	2
29	10	1

## Patentansprüche

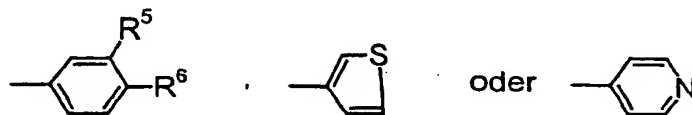
## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der  
A und B gleichzeitig oder unabhängig voneinander die Gruppe



$\text{R}^1$  Wasserstoff,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkoxy,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ -Alkenyl,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ -Alkinyl oder die Gruppe



$\text{R}^2$   $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkylsulfonsäure oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkylcarbonsäure,  
 $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkoxy oder Phenyl,  
 $\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl, Halogen oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkoxy,  
 $\text{Z} = \text{N}, \text{O}, \text{S}$  oder die Gruppe



R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy oder Halogen,

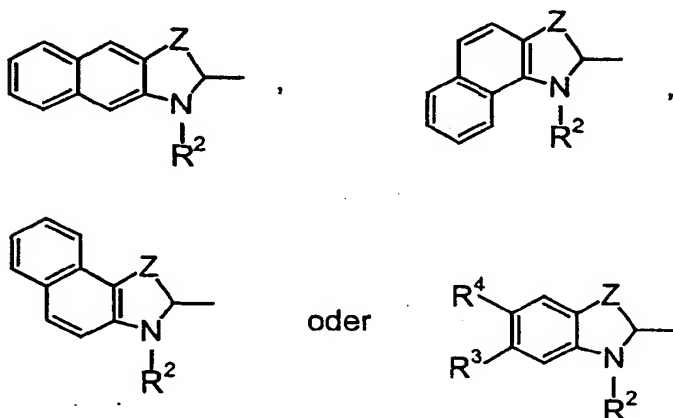
R<sup>9</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

===== für eine Einfach- oder Doppelbindung steht, die isoliert oder konjugiert sein kann

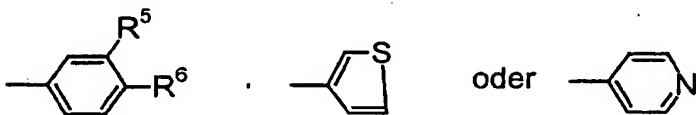
und

n und m unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen, mit Ausnahme der Verbindungen, in denen n und m = 0 sind und für Wasserstoff steht, bedeuten.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der A und B gleichzeitig oder unabhängig voneinander die Gruppe



R<sup>1</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder die Gruppe



R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonsäure oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylcarbonsäure,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, Chlor, Methoxy oder Phenyl,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, Brom, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Methoxy

Z = N, O, S oder die Gruppe



R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> Methyl oder Ethyl,

===== für eine Einfach- oder Doppelbindung steht, die isoliert oder konjugiert sein kann

und

n und m unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen, mit Ausnahme der Verbindungen, in denen n und m = 0 sind und R<sup>1</sup> für Wasserstoff steht, bedeuten.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, nach einem der Ansprüche 1 und 2, als pharmazeutischer Wirkstoff.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

R<sup>1</sup>-R<sup>9</sup>, A, B, Z und ===== die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben und

n und m unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und für Wasserstoff stehen, als pharmazeutischer Wirkstoff.

5. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1-4, zusammen mit pharmazeutisch geeigneten Lösungen, Trägern und Zusatzstoffen enthält.

6. Eine enteral, parenteral, intravenös, subkutan, oral oder transdermal applizierbare Zusammensetzung, die ein oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1-4, zusammen mit pharmazeutisch geeigneten Lösungen, Trägern und Zusatzstoffen enthält.

## DE 198 41 985 A 1

7. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1–4 und deren Zusammensetzungen gemäß den Ansprüchen 5 und 6 oder deren Gemische zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Psoriasis, Rheumatoider Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Diabetischer Retinopathie und Neovaskularem Glaukom.
8. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1–4 und deren Zusammensetzungen gemäß den Ansprüchen 5 und 6 oder deren Gemische zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von VEGF-induzierter pathologischer Angiogenese, VEGF-bedingter Gefäßpermeabilisierung, Ödemen und Schlaganfall. 5
9. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1–4 und deren Zusammensetzungen gemäß den Ansprüchen 5 und 6 oder deren Gemische zur Herstellung eines Arzneimittels zur Hemmung des Wachstums von Tumoren und Metastasen.
10. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1–4 und deren Zusammensetzungen gemäß den Ansprüchen 5 und 6 oder deren Gemische zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen mit angiogenem Hintergrund wie Endometriose, Adenomyosis, Dysfunktionale Blutung des Uterus, Choriocarcinoma, Ektopische Schwangerschaft und Erkrankungen des Ovars. 10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -